

WPI

1/19/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

007553359

WPI Acc No: 1988-187291/198827

XRAM Acc No: C88-083571

XRPX Acc No: N88-143147

Artificial implant to bone and teeth - comprises fibrous material coated with porous carbon layer

Patent Assignee: MITSUBISHI KASEI CORP (MITU); SHINGIJUTSU KAIHATSU KK (SHKJ)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 63125260	A	19880528	JP 86271578	A	19861114	198827 B
JP 2852305	B2	19990203	JP 86271578	A	19861114	199910

Priority Applications (No Type Date): JP 86271578 A 19861114

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

JP 63125260 A 5

JP 2852305 B2 4 A61L-027/00 Previous Publ. patent JP 63125260

Abstract (Basic): JP 63125260 A

Implant material has porous layer comprising carbon material of thickness 0.1mm or more on the surface of a base. The layer comprises fibrous material of fine single fibres with thermal decomposition carbon accumulated on them. Average pore dia. on the surface of the layer is approx. 100 microns or less, and the pore ratio of the layer decreases approaching the base. Cell growth and proliferation promotion material is contained and dispersed in the layer.

USE - The implant offers excellent binding to the bio-tissue.

0/2

Title Terms: ARTIFICIAL; IMPLANT; BONE; TOOTH; COMPRISE; FIBRE; MATERIAL; COATING; POROUS; CARBON; LAYER

Derwent Class: D21; D22; P32; P34

International Patent Class (Main): A61L-027/00

International Patent Class (Additional): A61F-002/28; A61K-006/02; A61K-006/027

File Segment: CPI; EngPI

Manual Codes (CPI/A-N): D08-A03; D09-C01D

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2002 Thomson Derwent. All rights reserved.

© 2002 The Dialog Corporation

CA

L1 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2002 ACS
AN 1990:104890 CAPLUS
DN 112:104890
TI Bone implant materials having porous carbon on surface and cell multiplication-accelerating layer
IN Otani, Sugiro; Yanagisawa, Sadakatsu; Niijima, Kunio; Matsura, Kazushi
PA Research Development Corp. of Japan, Japan; Mitsubishi Chemical Industries Co., Ltd.
SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 5 pp.
CODEN: JKXXAF
DT Patent
LA Japanese
IC ICM A61L027-00
ICS A61K006-02
CC 63-7 (Pharmaceuticals)

FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 63125260	A2	19880528	JP 1986-271578	19861114 <..
	JP 2852305	B2	19990203		

AB Prosthetic implant materials are prepared which induce bone formation, and are used to repair damaged bone in a short period. A dental implant was prepared by wrapping carbon rod (3.5 mm diameter) with a carbon fiber felt (0.8 mm thick), heating the material at 700°C, and treating it with dichloroethylene vapor using Ar as the carrier gas to give porous thermally-degraded carbon rod. The implant material impregnated with saline containing bone-morphogenetic protein was imbedded in the bone of the monkey, and the results were evaluated on month later.

ST carbon implant bone morphogenetic protein

IT Bone

(artificial, carbon or metal coated with cell multiplication accelerators)

IT Animal growth regulators

RL: BIOL (Biological study)

(blood platelet-derived growth factors, bone implant coating with)

IT Animal growth regulators

RL: BIOL (Biological study)

(bone morphogenetic protein, bone implant coating with)

IT Animal growth regulators

RL: BIOL (Biological study)

- (bone-derived growth factors, bone implant coating with)
- IT Animal growth regulators
RL: BIOL (Biological study)
(cartilage-derived factors, bone implant coating with)
- IT Animal growth regulators
RL: BIOL (Biological study)
(cartilage-inducing factors, bone implant coating with)
- IT Dental materials and appliances
Prosthetic materials and Prosthetics
(implants, carbon or metal coated with cell multiplication accelerators for)
- IT Animal growth regulators
RL: BIOL (Biological study)
(skeletal growth factors, bone implant coating with)
- IT 9002-64-6, Parathyroid hormone 9004-10-8, Insulin, biological studies
9007-12-9, Calcitonin 62031-54-3, Fibroblast growth factor 62229-50-9,
Epidermal growth factor 67763-96-6, Somatomedin C
RL: BIOL (Biological study)
(bone implant coating with)
- IT 7440-44-0, Carbon, biological studies
RL: BIOL (Biological study)
(bone implant manufacture from)

⑱ 公開特許公報 (A) 昭63-125260

⑤Int.Cl.
A 61 L 27/00
A 61 K 6/02

識別記号
F-6779-4C
7166-4C

④公開 昭和63年(1988)5月28日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

④発明の名称 人工補填補綴材料

②特 願 昭61-271578
③出 願 昭61(1986)11月14日

⑦発明者 大谷 杉郎	群馬県桐生市菱町黒川2010番地の2
⑦発明者 柳澤 定勝	東京都港区三田2-3番34-407号
⑦発明者 新島 邦雄	埼玉県大宮市上小町563番地
⑦発明者 松浦 一志	神奈川県横浜市緑区鶴志田町1000番地 三菱化成工業株式会社総合研究所内
⑪出願人 大谷 杉郎	群馬県桐生市菱町黒川2010番地の2
⑪出願人 柳澤 定勝	東京都港区三田2-3番34-407号
⑪出願人 新島 邦雄	埼玉県大宮市上小町563番地
⑪出願人 新技術開発事業団	東京都千代田区永田町2丁目5番2号
⑪出願人 三菱化成工業株式会社	東京都千代田区丸の内2丁目5番2号
⑫代理人 弁理士 長谷川 一	外1名

明細書

1 発明の名称

人工補填補綴材料

2 特許請求の範囲

(1) 基材表面に厚さ0.1mm以上の実質的に炭素質材料で構成された多孔構造層を有する人工補填補綴材料であつて、該多孔構造層が微細な単繊維がランダムに配置された繊維状物質とそれに堆積された熱分解炭素から構成され、その表面部における平均孔径が約100μm以上で基材側に向つて次第に空隙率が減少するような空隙率分布を有する構造であり、かつ該多孔構造層中に細胞増殖・分化促進物質が分散・含有されてなることを特徴とする人工補填補綴材料。

(2) 細胞増殖・分化促進物質が骨誘導因子、軟骨誘導因子、骨由来成長因子、骨格成長因子、軟骨由来成長因子、軟骨由来因子、インスリン、ソマトメジン-C、血小板由来成長因子、副甲状腺ホルモン、カルシトニン、上皮成長

因子から選ばれる1種以上の物質であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の人工補填補綴材料。

(3) 基材が炭素又は金属材料であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の人工補填補綴材料。

3 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は歯や骨の欠損部分を補填補綴する材料に関するものである。

更に詳しくは、本発明は歯や骨の欠損部分を補填補綴するにあたり、生体内で骨形成作用を促す効果を有する材料を用いることにより、早期に生体組織と強固な結合をもたらすことができるインプラント材料に関するものである。

〔従来の技術〕

歯や骨の欠損部を人工材料で補填補綴することは従来より種々行なわれている。すなわち従来より生体に適用されてきた人工補填補綴材料としては金属材料、有機材料、無機材料等があ

るが、強度、安全性、生体との親和性、接着性等で改點を有しており、より生体に近似した材料の開発が現在も継続しているのが現状である。

特に、人工材料を用い歯や骨の欠損部を補填補綴する際の問題点として生体と材料との接着性があり、これは人工材料の埋入後2～3ヶ月経過した後に、人工材料と生体組織が安定的状態を形成することであるが、かかる接着性を改良するために水酸化アバタイト、三リン酸カルシウム等の生体活性材料が知られている。

これらの生体活性材料では生体中の骨芽細胞が自ら生産するアバタイトと該材料とが一体化し骨癒着を生じるものといわれているが、かかる材料は主としてセミラックスであるため生体骨組織と比較すると強度の点で相対的に低く、かつ材料表面に傷等が生じると極端に強度が低下するという欠点を有している。

これに対し、金属材料、炭素材料、アルミナ、ジルコニア等の生体不活性材料では強度の点で

るために鋭意検討を行なつた結果、特定構造からなる人工補填補綴材料の表面層中に細胞増殖、細胞分化を促進させる物質を含有させることにより骨形成が促進され、かつ生体と人工材料との接着に要する期間が著しく短縮できることを見い出し本発明に到達した。

すなわち、本発明の目的は骨形成が容易で、かつ接着期間を短縮することが可能な高特性の人工補填補綴材料を提供することにある。

そして、その目的は基材表面に厚さ0.1μm以上の実質的に炭素質材料で構成された多孔構造層を有する人工補填補綴材料であつて、該多孔構造層が微細な単纖維がランダムに配置された繊維状物質と、それに堆積された熱分解炭素から構成され、その表面部における平均孔径が約100μm以上で基材側に向つて次第に空隙率が小さくなるような空隙率分布を有する構造のものである。

生体骨組織を使うものがあるものの、生体との接着性の点で生体活性材料に劣る。

そこでかかる接着性を改善するために材料表面に凸凹を設けたり、あるいは生体と同様の結合組織を形成させるように材料表面に多孔構造層を設け、強固な接着性を生体との反応により生じさせる方法(特公昭61-125260号公報)等が知られている。

[発明が解決しようとする問題点]

しかしながら、かかる生体活性材料あるいは生体不活性材料は生体との接着性にそれぞれの特徴があるものの、かかる接着が一応完了するための期間はいずれも約2～3ヶ月という長期間を要し、かかる期間人工補填補綴材料を埋入部に静置保持する必要がある。そして静置保持が不十分であると、接着に要する期間が更に延びたり、あるいは炎症等により接着不能となたりする等の問題点を有していた。

[問題点を解決するための手段]

そこで、本発明者等はかかる問題点を解決す

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明で用いる人工補填補綴材料としては、特定の多孔構造層を表面部分に有するものである。

具体的には、基材表面に厚さ0.1μm以上の実質的に炭素質材料で構成された多孔構造層を有する人工補填補綴材料であつて、該多孔構造層が微細な単纖維がランダムに配置された繊維状物質と、それに堆積された熱分解炭素から構成され、かつその表面部における平均孔径が約100μm以上で基材側に向つて次第に空隙率が小さくなるような空隙率分布を有する構造のものである。

以下、上記特定構造からなる人工補填補綴材料について説明する。

この多孔構造層という意味は、高い空隙率をもつ表面構造の層であつて、一般的には繊維が構成し、それが互に結着しており、それにより多くの空隙が構成されている表面構造をいい。繊維の寸法は、長さ及び配向と更に結着

の程度などによつて多くの様々な形狀がある。典型的には例えば纖維がランダムな方向に多数重なり合つて、しかも互に強固に結合している構造を指すものである。そして形成される孔の大きさは表面部分は孔径が100 μm以上、好ましくは200 μm以上のものが含まれており、内部に向つて孔径が小さくなつている形のものが好ましい。

一般に人工補填補綴材料は相当の衝撃や力にも耐えうるよう十分な弾性と強度を備えている必要がある。その要求に対して本発明の多孔構造層の存在と、そこに析出している気相熱分解炭素が極めて効果的に性能を發揮する。すなわち、上記の人工補填補綴材料はそれ自体が気相熱分解炭素で被覆されているため極めて強靱であり、生体内に埋設すると生体組織が多孔構造層の孔の中に侵入し、更に孔の立体構造と炭素の骨誘導作用により侵入した結合組織は石灰化して骨組織に変る。このため炭素纖維と生体組織は互にからみあつた二重網目構造を形成し、

（シーディング）固定する。チョップド・ストランドを用いる場合には基材表面の必要部分に有機質接着剤を塗布しておき、これにチョップド・ストランドをまぶすようにして付着する方式が採用される。

以上基材表面を纖維で被覆する方法について、種々説明したが、とりわけ炭素纖維不織布を用いて基材を被覆し必要に応じて有機質接着剤又は炭素纖維を用いて固定する方法が好ましい。いずれの方法を採用するにしても、最終的に得られたものは基材表面が空隙率の高い纖維層を形成しており後の熱分解炭素処理を施した結果、多孔構造層を有利に生じさせるよう配慮すべきである。

次いで得られたもの（以下これを堆積用素材と呼ぶ。）に熱分解炭素を析出させて一体化させる。この熱分解炭素処理は、基材の温度が600℃以上2300℃、望ましくは700～1100℃、基材から表面に向つて負の温度勾配をもつ状態をつくるようにして、熱分解炭素

生体に強固に結合固定される。

そして、かかる人工補填補綴材料を製造するには、先ず炭素材料、具体的には各種の炭素纖維強化炭素材料、焼結型炭素材料又はガラス状炭素材料など、或は金属材料、具体的には白金、チタン、タンタル、タンクステンなどを、例えば棒状、板状、ブレード状或は必要とする形状に適宜成形して金属の場合には、必要に応じて物理的炭素気相分解法などの手段により、表面に炭素被膜を形成させて基材とし、この表面を適当な纖維で多孔構造層を生成させるに有利な形に被覆する。用いられる纖維の材質としては、例えば前記した基材の炭素金属、そしてその形状としては比較的長纖維を用いた編織布、不織布、フエルト紙、比較的短纖維のチョップド・ストランドなどが用いられる。これらの纖維で基材表面を被覆するには編織布、不織布、フエルト、紙などの場合には適宜の大きさに切断して、必要に応じて有機質接着剤を用いて付着させ、更に必要ならば長纖維をもつて巻きつけ（ワイ

を析出させることが優れた炭素質人工補填補綴材料を製造するために重要である。つまり基材と表面の纖維状物を強固に結合固定させ、同時に纖維状物の内部、つまり基材側が最も密で、外部表面に向つて次第に空隙率が大きくなるような空隙率分布をもつた多孔構造層を形成させるために、以上のような条件が必要なのである。

本発明では上記の特定構造からなる人工補填補綴材料の多孔構造層中に骨形成を促進するために細胞増殖・分化促進物質を分散・含有させる。

細胞増殖・分化促進物質としては骨形成能を有するものであればいずれの物質も用いられ、具体的には骨誘導因子（Bone morphogetin protein； BMP）、軟骨誘導因子（Cartilage-inducing factor； C I F）、骨由来成長因子（Bone-derived growth factor； B D G F）、骨格成長因子（Skeletal growth factor； S G F）、軟骨由来成長因子（Cartilage-derived growth factor； C D G F）、軟骨由来因子（Cartilage-derived

factor ; CDF)、インスリン、スマトメジン-
C 血小板由来成長因子 (Platelet-derived
growth factor ; PDGF)、副甲状腺ホルモン
(PTH)、カルシトニン、上皮成長因子 (EGF)
等が挙げられ、これらの細胞増殖・分化促進物質をノ種もしくはノ種以上用いるとよい。

これらの物質は予じめ生理食塩水等中に分散混合しておいて前記の人工補填補綴材料の多孔層中に含浸させるかあるいは該層中に添着するかして本発明の人工補填補綴材料を調製する。なお、細胞増殖・分化促進物質は実質的に分散された状態で多孔層中に含有されていればよく特に均一に分散されている必要はない。

上記物質の使用量は特に限定されるものではないが、通常材料 1/100 重量部に対して 0.001 重量部以上、好ましくは 0.01 ~ 0.1 重量部用いるのがよい。

また、必要に応じて、上記の多孔層を予じめコラーゲン等の硬タンパク質で表面処理し、次いで細胞増殖促進物質を分散・含有させると、

素を生成させる。4 時間の反応の後、C/C 複合材と炭素繊維が熱分解炭素で接着され一体化した、表面が開気孔である多孔構造層 [図-1 の (2)] をもつ材料を得る。この材料の表面状態を細工用グラインダーにて整える。

この後、長さ 1.5 m ずつ 3 個に切断し、片方の端面に直径 2.0 mm、深さ 1.0 mm の穴を開ける。この穴に図-1 に示すチタン合金製のポスト (3) を骨セメントにより接着し、綴合材料 (4) を得る。

該材料 (4) にラクトの骨誘導因子 (BMP) (Bone-morphogetic protein; Proc. Natl. Acad. Sci., 75, 1828-1832 (1979)) の 1 重量% の生理食塩溶液中に含浸させ、次いで低温下で凍結乾燥させて本発明の人工補填補綴材料を得た。

次に、この様にして調製した該材料を体重 4 kg のカニクイ猿の下頸骨にチタン合金部分が上になる様に挿入し、上皮を一端綴合する。

1 ヶ月経過の後、再度切開し、チタン合金製のポストを該材料より引き抜き、図-3 に示す

該物質が多孔層中から漏出し難くなるのでよい。かかるコラーゲンの硬タンパク質により表面処理方法としては公知の手法により行なわれるが、例えばコラーゲンの溶液もしくは変性コラーゲンを分散させた溶液中に前記の人工補填補綴材料を浸漬させ、次いで低温下で凍結乾燥さればよく、場合により細胞増殖促進物質を前記コラーゲン溶液中に分散させた溶液を用いると操作上容易となり更に好ましい。

[実施例]

以下、実施例によりさらに本発明を詳細に説明する。

実施例 1

直径 3.5 mm、長さ 50 mm の炭素繊維強化炭素複合材 (以下「C/C 複合材」という。) [図-1 の (1)] の表面に炭素繊維のフェルトを巻きつけ厚さ 0.5 mm とする。この C/C 複合材を高周波誘導加熱してより反応器内で 700 °C に加熱した後、Ar ガスをキャリアーガスとしてジクロルエチレンの蒸気を反応器内に導入して熱分解炭

上皮を貫通して口腔内に出る形状のチタン合金製のポスト (3) を骨セメントにより該材料に接着し、再度綴合する。数日後、歯冠をチタン合金に取りつけ、咬合圧が加わる様にする。現在、1 年を経過したが、炎症、ゆるみ (loosening) もなく、良好な結果を示している。

実施例 2

実施例 1 と同様にして得られた多孔構造層をもつ材料を細工用グラインダーにて表面状態を整えた後、長さ 1.0 m ずつに切断し、人工補填補綴材料 (4) を得た。この材料 (4) を実施例 1 で用いた BMP を 1 重量% 分散したコラゲーン溶液に浸漬処理し、実施例 1 と同様にして本発明の人工補填補綴材料を得た。

次にこの棒状材料を体重 4 kg のカニクイザルの大腿骨の中間部に挿入し、1 ヶ月後に取り出した。表面の多孔構造層の断面を 100 μm の厚さに切り出し、軟エンドを用いてマイクロラジオグラムを撮影した。

この結果、1 ヶ月の短期間で多孔構造層内に

新生骨が形成されていることを確認した。

〔発明の効果〕

本発明によれば、特定構造の人工補填補綴材料の多孔層中に細胞増殖・分化促進物質を分散・含有させることにより生体による骨形成反応を容易にすることができるので接着に必要な期間を大幅に短縮できる。

『図面の簡単な説明』

図-1及び図-2は、本発明に係る人工補填補綴材料を歯根材として用いる場合の態様例を示す。

1: C/C 複合材、2: 多孔構造層、
3: チタン合金製ポスト

出願人 大谷杉郎
ほか々名
代理人 弁理士 長谷川一
ほか／名

図-1

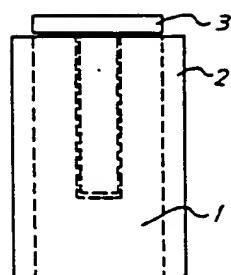


図-2

